UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÉTRIÈRE

N° 40

Année 1974 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-Françoise MOREL
Née le 27 Mars 1946, à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 1975

Traitement de la Trichomonase Uro-Génitale par le Tinidazole

Président : Monsieur Jean HEWITT, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE - SALPETRIERE

Année 1974 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

Marie-Françoise MOREL

Née le 27 Mars 1946 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le ..... 197.

TRAITEMENT DE LA TRICHOMONASE URO - GENITALE PAR LE TINIDAZOLE

Président : Monsieur Jean HEWITT. Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Jean HEWITT,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre admiration et
de notre profond respect.

Au Docteur Jean-Paul ESCANDE,

avec notre sincère gratitude pour
l'enseignement qu'il nous a
dispensé.

Au Docteur Philippe FRANCESCHINI,

en remerciement de ses conseils qui
nous ont guidé dans la réalisation
de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

Au Docteur Philippe KHOURI,

avec nos remerciements pour l'aide qu'il nous a apportée.

Au Docteur Paul LEVY,

qui a su m'encourager dans la réalisation de ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de mon amicale reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0006

A mes Grands-Parents,

A mes Parents,

A mon Frère,

A ma Belle-soeur,

Avec toute mon affection.

INTRODUCTION

Depuis que la trichomonase uro-génitale est reconnue véritable maladie transmissible vénérienne (1955), la fréquence n'a cessé d'augmenter tant chez les femmes que chez les hommes, d'une part parce qu'on la recherche, d'autre part parce qu'elle augmente comme toutes les maladies transmissibles par voie génitale.

Nous disposons de médicaments très actifs (Metronidazole en particulier), mais ces médicaments commencent à donner lieu à des échecs, nécessitent souvent des traitements répétés, et de toute façon les doses préconnisées au début de leur utilisation sont très nettement devenues insuffisantes.

Il serait enfin bien étonnant que ces parasites ne finissent pas par développer une résistance ou une indifférence à ces drogues chimiques, comme tous les germes animés vis à vis des substances médicamenteuses.

La mise au point d'une nouvelle molécule chimique active sur ce parasite était donc utile. Nous avons pu l'utiliser dans plus de cent cas de trichomonase uro-génitale masculine et féminine.

Nous ferons un rappel de l'épidémiologie de la maladie, ainsi que de la biologie du trichomonas puis nous étudierons le médicament. Nous ferons l'étude chimique de cette molécule, nous verrons son mode d'action sur le trichomonas, sa toxicité et son mode d'élimination.

Enfin nous exposerons les résultats que nous avons obtenus selon diverses modalités thérapeutiques avec deux années de recul.

EPIDEMIOLOGIE

La trichomonase uro-génitale due à Trichomonas Vaginalis est une parasitose cosmopolite retrouvée dans tous les pays où elle a été recherchée, avec une fréquence à peu près égale dans chaque continent.

Le Trichomonas Vaginalis se rencontre chez l'homme et chez la femme. De récentes statistiques portent essentiellement chez les femmes et montrent qu'en moyenne 20 à 30 % des femmes sont contaminées. Des statistiques plus anciennes dont celles de M. CHAPPAZ lors du Premier Symposium Canadien à Montréal en 1959 ont été publiées. Les résultats sont peu différents.

Les résultats varient selon les conditions de recherche du Trichomonas Vaginalis :

Certains auteurs n'ont recherché le parasite que chez les femmes présentant des leucorrhées ; d'autres l'ont recherché chez toutes les femmes consultant en gynécologie. Certains l'ont recherché chez des femmes prises au hasard, présentant ou non des signes cliniques, dans les différents milieux sociaux.

Pour M. CHAPPAZ, si l'on examinait systématiquement toutes les femmes de France entre 18 et 60 ans, on trouverait 10 % d'infestation par Trichomonas Vaginalis. Chez l'homme : pour FEO en 1957, 39 % des urétrites masculines chez les Blancs, 57,8 % des urétrites masculines chez les Noirs sont dues au Trichomonas Vaginalis.

Pour HARKNESS et KING en 1957, 15,3 % des urétrites non gonococciques sont dues au Trichomonas Vaginalis.

SIBOULET trouve 10,94 % d'urétrites non gonococciques dues au Trichomonas Vaginalis.

BAUER a rapporté 4964 cas d'urétrites masculines se rapportant à toutes les parties du monde, dues au Trichomonas Vaginalis.

Certains auteurs allemands (HEESS, RODECURT) ont noté une recrudescence de la trichomonase uro-génitale pendant les mois d'été, mois de baignades. En fait la fréquence de la trichomonase selon les saisons reste très imprécise, la date de contamination de la femme ou de l'homme pouvant remonter à plusieurs mois à partir de la découverte du parasite.

Quant à la trichomonase selon les races humaines, elle serait selon des statistiques américaines plus fréquente dans la race noire que dans la race blanche. En fait selon BAUER cette différence ne tient pas à la race mais aux conditions sociales différentes : manque d'hygiène, conditions de vie précaires, promiscuité... qui contribuent à la dissémination du Trichomonas Vaginalis.

Pour M. CHAPPAZ le Trichomonas Vaginalis est plus fréquent dans les classes pauvres, car ni prophylaxie, ni traitements collectifs ne sont organisés.

Dans les classes plus aisées les femmes se soignent et consultent plus rapidement, limitant ainsi la dissémination du Trichomonas Vaginalis.

L'étude de la trichomonase en fonction de l'âge montre que cette parasitose atteint essentiellement les sujets jeunes. La trichomonase n'existe pas chez le nouveau-né hormis les cas très rares de contamination lors de l'accouchement. Il en est de même pendant la période pré-pubertaire.

Au moment de la puberté débute la contamination par le trichomonas Vaginalis, qui croît rapidement pour atteindre un maximum autour de 25 à 35 ans. Ensuite le pourcentage d'infestation diminue.

Venons-en maintenant au mode de contamination par le Trichomonas Vaginalis :

Actuellement la trichomonase est considérée dans la majorité des cas comme une maladie vénérienne transmissible résultant d'une contamination par voie sexuelle. Cependant dans certains cas on peut admettre la possibilité d'une contamination extra-sexuelle par le Trichomonas Vaginalis, par contact médiat.

Parmi les causes non vénériennes, on a incriminé les objets de toilettes, les linges souillés (RODECURT, STEIN, COPPE, CANDIANI), les bidets, les sièges de cabinet, (DEBIASI, MC CULLOGH), l'eau en général (l'eau des fleuves, des rivières, des lacs, les irrigations vaginales lors des cures thermales... (RIFF, LORIZAGA, ACKERMANN, HEESS).

Pour appuyer cette thèse, certains auteurs ont déterminé le temps de survie des Trichomonas Vaginalis en dehors de l'organisme. Citons les expériences de : KESSEL et THOMPSON (1950) qui placent des pertes de femmes parasitées sur des blocs de bois.

BURCH et Collab. (1959) qui ont fait des cultures à partir de serviettes venant de servir à la toilette génitale de femmes porteuses de Trichomonas Vaginalis.

CHAPPAZ (1959) qui a immergé dans des milieux de culture des petits carrés de tissus mis en contact avec des leucorrhées provenant de femmes porteuses de Trichomonas Vaginalis.

Ces expériences démontrent la très grande fragilité de Trichomonas Vaginalis et vont à l'encontre d'une contamination extra-sexuelle, bien que Trichomonas Vaginalis puisse vivre en dehors de l'organisme de 30 minutes à 3 heures selon les conditions d'humidité de température de l'expérience.

Par ailleurs l'eau chlorée des piscines, l'eau de mer, le savon tuent très facilement le Trichomonas Vaginalis.

Pour soutenir cette théorie de contamination extra-vénérienne, certains auteurs (BENSEN, SCHMIDT, KAMNIKER) ont décrit des formes kystiques de Trichomonas Vaginalis, mais en fait ces kystes introduits dans un milieu de culture approprié n'ont jamais été capables de se transformer en Trichomonas Vaginalis mobiles.

Les pseudo-kystes de BLAND, GOLDSTEIN, WENRICH, WEINER, les globules clairs basophiles de SOREL, les formes dites "en poires" de KENTEL ne seraient que des formes de dégénérescence, des formes de souffrance.

HOARE(Londres) et SCHMIDT-HOENSDORF (Berlin) nient l'existence des formes kystiques.

Actuellement, donc la trichomonase uro-génitale est considérée essentiellement comme une maladie vénérienne.

En faveur de la contamination par voie sexuelle, plaident de nombreux arguments :

a) la fréquence à peu près égale de l'infestation par Trichomonas Vaginalis dans les deux sexes. Ceci est démontré depuis que l'on examine systématiquement tous les partenaires et que l'on recherche systématiquement le Trichomonas Vaginalis chez les hommes même lorsque ceux-ci ne présentent aucun signe clinique.

b) les arguments de la contagion :

En 1969, 1970, 1971, SIBOULET a mis en évidence par culture des Trichomonas Vaginalis :

- chez 62 partenaires féminines de 48 hommes infestés.
- che 42 femmes mariées de 42 hommes infestés.

- chez 59 partenaires hommes de 64 femmes infestées :

- chez 8 de ces partenaires aucun signe clinique ne permettait de déceler la présence de Trichomonas Vaginalis.

En 1968, HOFFMANN a examiné 541 hommes cliniquement sains mais partenaires de femmes porteuses de Trichomonas et a retrouvé le parasite dans 23,8 % des cas.

KOZLOWSKI (Pologne 1954) trouve des trichomonas chez toutes les partenaires de 33 hommes ayant une urétrite à Trichomonas Vaginalis.

D'autres auteurs ont abouti aux mêmes conclusions (BEDOYA, RIOS et RICO).

Ces constatations mettent en évidence le rôle important de la contamination sexuelle et surtout le rôle important des porteurs sains qui n'en sont pas moins contagieux. On note de plus la fréquence des rechutes chez les femmes dont le partenaire n'a pas été traité simultanément.

c) les arguments de l'âge :

La trichomonase uro-génitale est fréquente pendant la période d'activité sexuelle. Elle est exceptionnelle avant la puberté et rare après la ménopause.

KEAN et Collb. ont mis en évidence le Trichomonas Vaginalis chez des femmes de plus de 60 ans que dans 7,1 % des cas.

d) le rôle des prostituées dans la dissémination du Trichomonas Vaginalis :

Le Trichomonas Vaginalis chez les femmes serait rarement retrouvé au niveau du col et de la vulve du fait de la fréquence des soins locaux, des injections vaginales, de l'utilisation de comprimés gynécologiques. Il faudrait donc rechercher le parasite à partir de prélèvement urétral ou des urines.

Par contre OLTOLENGHI PRETI a recherché le parasite chez 120 prostituées de maisons closes en pratiquant des prélèvements au niveau du cul-de-sac postérieur, des glandes de Skene et du col.

Ses résultats ont montré que les irrigations intra-vaginales n'empêchent pas la persistance du parasite au niveau des glandes de Skene et de l'urètre.

CARDIA en 1957 trouve des Trichomonas Vaginalis chez 24, 2 % des 316 femmes non prostituées et chez 47,6 % des 267 prostituées examinées.

BEDOYA cite 73,3 % chez les prostituées.

DUREL et POIRON RATNER ont trouvé des Trichomonas Vaginalis dans l'urètre et le vagin des prostituées dans la proportion de 68 %.

De plus la fréquence des infestations à Trichomonas Vaginalis relève de la facilité actuellement de trouver un ou une partenaire, et de la multiplicité des rapports, notamment dans le milieu étudiant, avec des partenaires différentes.

Enfin l'homosexualité est à l'origine actuellement de nombreux cas de contamination.

Les récidives, de plus, sont fréquentes dans la trichomonase uro-génitale. Ces récidives peuvent être :

- d'origine vaginale, chez des femmes généralement insuffisamment guéries.

- dues à une recontamination de voisinage : glandes de Skene, urètre, col.

- dues à des réinfestations exogènes: origine maritale ou extra-maritale.

Nous terminerons ce chapitre en abordant l'aspect social de cette maladie.

En effet, pour l'homme, les urétrites à Trichomonas peuvent constituer une cause d'invalidité prolongée. Bien que la Trichomonase soit généralement de gravité réelle minime chez l'homme, elle peut par contre avoir un retentissement psychique grave. En effet, il n'est pas rare que le malade voit s'installer pendant des années une urétrite évoluant désespérément avec rémissions et reprises des signes cliniques, sans doute dues à des recontaminations, et entrainant un véritable syndrome obsessionnel.

Nous voyons souvent au cours des consultations de vénérologie des sujets qui viennent consulter régulièrement pour une goutte urétrale qu'ils guettent chaque matin au réveil.

Ces urétrites à Trichomonas provoquent pour la société des dépenses importantes car elles exigent souvent des soins généraux et locaux prolongés, renouvelés à chaque reprise de l'urétrite.

L'importance des urétrites à Trichomonas est due essentiellement à la faculté de non guérison rapide des vaginites à Trichomonas, car l'homme n'a pas toujours la patience d'atteadre la guérison complète de sa partenaire. Bien souvent également, les partenaires ne sont pas traités simultanément et les recontaminations en chaines se produisent, entrainant des répercussions sociales fréquentes.

C'est la raison pour laquelle le rôle du médecin est considérable pour rompre ces chaines de contamination. Il doit rassurer son malade quant à la gravité de sa maladie, interdire les rapports sexuels avant guérison et rechercher dans la mesure du possible la ou les partenaires pour les examiner et les traiter simultanément pour assurer efficacement un traitement prophylactique de la Trichomonase uro-génitale. Il doit avant tout agir en évitant de créer ou d'envenimer des conflits familiaux déjà existants.

BIOLOGIE

Le Trichomonas Vaginalis, parasite spécifique du tractus uro-génital est un protozoaire flagellé, découvert en 1836 par A. DONNE "dans les matières purulentes et le produit de sécretion des organes génitaux de l'homme et de la femme" et baptisé Trichomonas Vaginalis par DUJARDIN en 1837.

Il se présente sous une forme ovulaire, de 10 à 20 microns de long, de 7 à 10 microns de large, avec un noyau ovoïde excentré en position antérieure.

En avant du noyau se trouvent :

- le blépharoplaste d'où partent les quatre flagelles antérieurs.
- le flagelle formant le bord libre de la membrane ondulante.
- un axostyle qui traverse le protozoaire d'un pôle à l'autre.
- le corps parabasal.

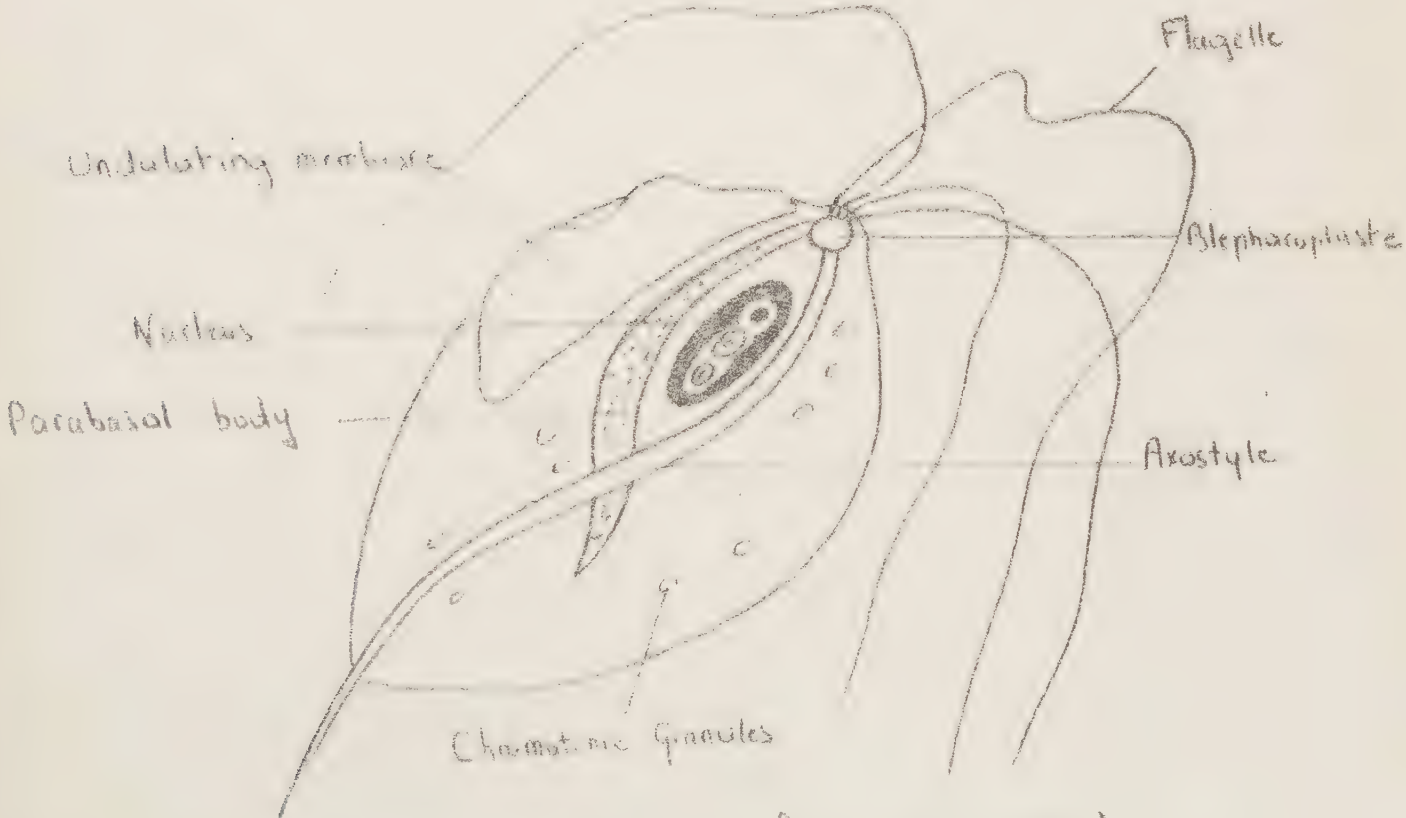
Tous ces éléments sont responsables de la motilité du Trichomonas.

En microscopie électronique, le Trichomonas possède un noyau entouré d'une membrane nucléaire. La périphérie du cytoplasme forme une paroi cellulaire appelée périplaste.

On ne trouve pas de fibrilles.

Dans le cytoplasme on trouve :

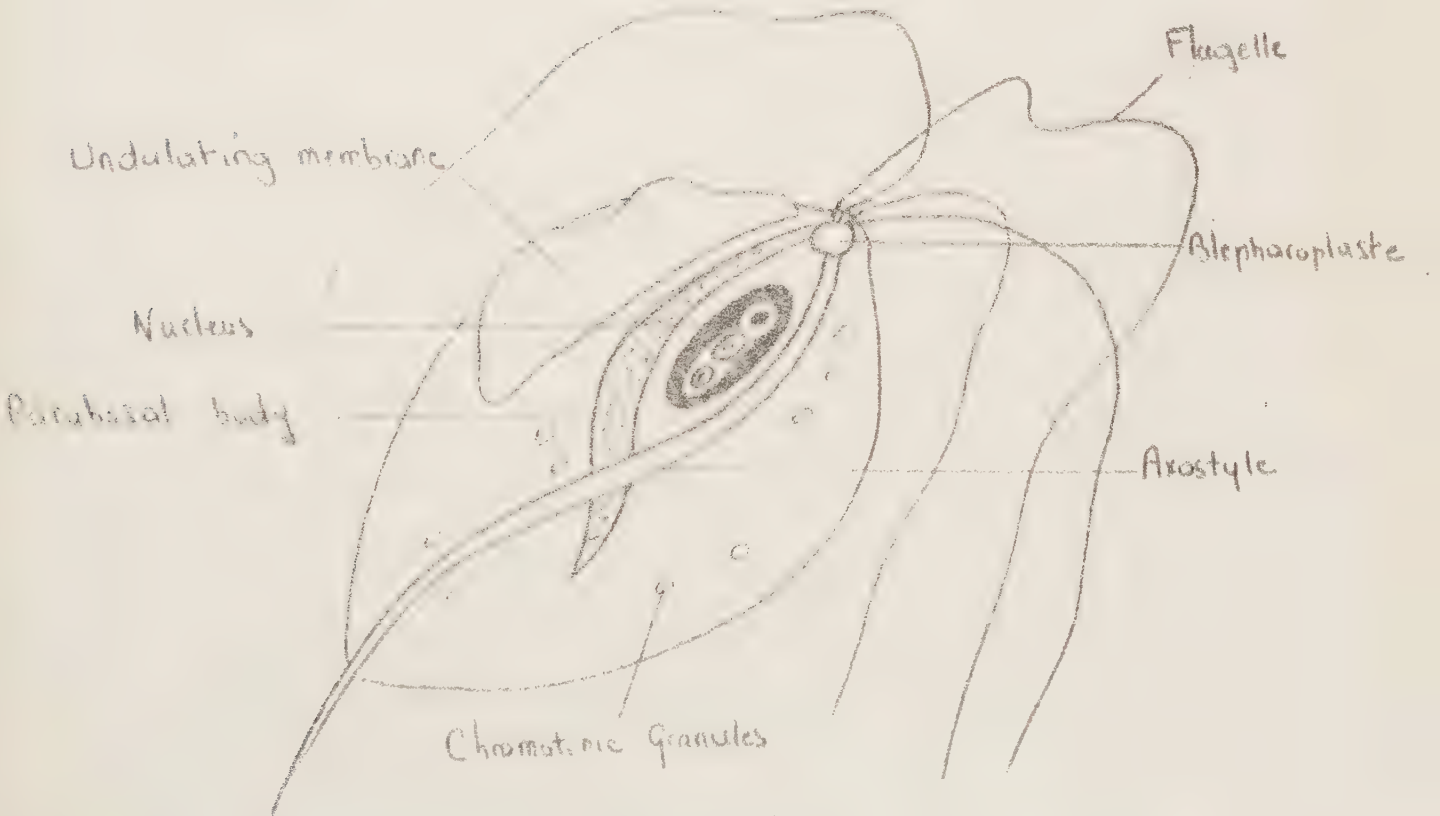
- des granules ronds de 5 à 12 milli-microns de diamètre.
- l'appareil de Golgi situé près du noyau.
- des vacuoles de toutes tailles.
- des fibrilles de collagène striées transversalement.
- un réticulum endoplasmique.
- l'absence de mitochondries.
- l'axostyle a une section oblique et contient des petits granules.
- le flagelle est constitué d'un filament axial contenant dix paires de fibrilles, entouré d'une gaine.



TRICHOMONAS VAGINALIS (from CATTERAL)

Dans le cytoplasme on trouve :

- des granules ronds de 5 à 12 milli-microns de diamètre.
- l'appareil de Golgi situé près du noyau.
- des vacuoles de toutes tailles.
- des fibrilles de collagène striées transversalement.
- un réticulum endoplasmique.
- l'absence de mitochondries.
- l'axostyle a une section oblique et contient des petits granules.
- le flagelle est constitué d'un filament axial contenant dix paires de fibrilles, entouré d'une gaine.



TRICHOMONAS VAGINALIS (from CATTERAL)

Conditions de milieu :

Les conditions favorables à l'adaptation du Trichomonas Vaginalis sont un pH compris entre 5 et 6, et une température optima aux alentours de 37° C. L'alcalinité comme l'excès d'acidité, sont défavorables à la prolifération du Trichomonas Vaginalis. Tout facteur entrainant une modification du pH des sécretions vaginales (menstruation, rapports) peut favoriser l'apparition de la trichomonase. La carence en oestrogènes favorise également le développement du Trichomonas Vaginalis.

Dans la trichomonase vaginale, le Trichomonas ne s'observe jamais en culture pure dans le vagin. Il se trouve en association avec une flore très variée et particulièrement avec le Micrococcus Gazogenes Alcalescens, Gram négatif, auquel sont attribuées les bulles gazeuses envahissant la secrétion de la vaginite à Trichomonas.

L'association avec le gonocoque est possible mais peu fréquente.

Mode de nutrition :

Le Trichomonas semble vivre surtout de la phagocytose des débris cellulaires et bactériens qui l'entourent, et des déchets organiques de la paroi vaginale demantelée sous certaines influences pathologiques ou physiologiques.

Mode de division du Trichomonas :

Le Trichomonas Vaginalis se multiplie par reproduction asexuée avec mitose primitive, étranglement et séparation du noyau.

Formes de résistance du Trichomonas :

Il est actuellement bien admis que les trois espèces de Trichomonas humains (Vaginalis, intestinalis, tenax) sont distinctes et que chaque protozoaire est spécifiquement localisé à un point donné de l'organisme. La confirmation en est donnée par les essais d'infestations croisées qui ont toujours abouti à des échecs.

On admet donc une transmission directe du Trichomonas Vaginalis par les rapports sexuels.

Or certains auteurs ont été frappés par la disparition passagère et la réapparition spontanée du Trichomonas au cours de l'évolution des leucorrhées. Ils pensent qu'il existerait une phase de résistance caractérisée par des kystes :

BENSEN, SCHMID et KAMNIKER ont observé des kystes de Trichomonas Vaginalis. BENSEN en a décrit les différentes phases de formation :

le protoplasme se condense, le noyau devient moins net et rétréci, les flagelles, laxostyle et les corpuscules basilaires disparaissent progressivement tandis que la paroi du kyste et ses inclusions se constituent définitivement. "Au stade mûr, le kyste est ovalaire, avec un petit noyau rond, entouré d'une zone claire disposée contre la masse protoplasmique qui garde son caractère granuleux.

Les formes décrites par SCHMID et KAMNIKER sont arrondies, évoquant les "globules basophiles" de SOREL.

BLAND, GOLDSTEIN, WENRICH, WEINER trouvent fréquemment des "pseudo-kystes".

En fait, la plupart des auteurs n'ont jamais observé de kystes, mais beaucoup ont noté la présence de formes immobiles ou particulièrement petites, dépourvues souvent de flagelles, auxquelles SOREL a donné le nom de globules basophiles.

Ces éléments sont considérés actuellement plutôt comme des formes de dégénérescence.

Il n'est de même pas reconnu de formes de résistance biologique du Trichomonas Vaginalis, celui-ci étant extrêmement fragile dans le milieu extérieur.

Immunologie :

Les réactions de déviation du complément, d'agglutination, ont mis en évidence la présence d'anticorps spécifiques. (ALLEN, SADOVSKY, TRUSSELL, WILSON).

Habitat :

Le Trichomonas Vaginalis se rencontre habituellement dans l'urètre et la prostate chez l'homme, dans le vagin, l'urètre, et au niveau des glandes annexes (Bartholin et Skene) chez la femme.

Lésions provoquées par Trichomonas Vaginalis :

Le Trichomonas Vaginalis peut être à l'origine de vaginites aigues et chroniques, d'uretrites, de balanites, d'atteinte des glandes de Skene et exceptionellement de formes atypiques de trichomonase urogénitale décrites par M. GAUDEFROY et que nous ne ferons que citer : forme pseudo-cancéreuse, formes hémorragiques, formes pseudo-salpingitiques, forme conjugale et vénérienne, forme douloureuse pseudo-chirurgicale.

Histologiquement, Trichomonas Vaginalis produit des lésions épithéliales, rarement sous-épithéliales de la muqueuse uro-génitale.

On trouve les parasites dans les aires nécrotiques et dans les pétéchies.

Le Trichomonas Vaginalis produit une exotine qui tue les fibroblastes et les cellules épithéliales dans les cultures des tissus (HOGUE).

Evolution de la trichomonase uro-génitale :

La trichomonase uro-génitale évoluerait suivant les étapes suivantes chez la femme (R.M. NICOLI, G. PLASSE, FR. GAZANO) :

- période d'incubation.
- période aigue : Trichomonasis acuta et Trichomonasis Culminans, correspondant à la vulvo-vaginite de Hoehne, à la vaginite de PERZ, aux diverses formes cliniques pseudo-cancéreuses, hémorragiques, pseudo-chirurgicales citées ci-dessus.
- période chronique : Trichomonasis chronica, souvent accompagnée de troubles psychologiques et sujette à récidives redonnant à la trichomonase un aspect aigu.

Après la phase d'incubation généralement silencieuse, la flore vaginale subit des modifications dans le sens d'un appauvrissement : alors que les lacto-bacilles de Döderlein et les cellules épithéliales se raréfient, les trichomonas deviennent de plus en plus nombreux, parfois même très nombreux, s'accompagnent d'un afflux important de leucocytes. Ces leucocytes dégénèrent souvent (pyocytes).

Puis les bactéries sont très nombreuses, les lacto-bacilles disparaissent, remplacés par une flore abondante où prédominent les Micrococcales Gram négatifs, les Enterobacteriaceae mobiles et de

nombreux autres germes parmi lesquels nous retiendrons Haemophilus Vaginalis, d'origine également vénérienne et très fréquemment associé au Trichomonas Vaginalis. Des Ascomycetes (généralement Candida Albicans) ne sont pas rares.

Ces aspects de la flore vaginale correspondent aux stades aigus de la Trichomonase uro-génitale féminine.

Au cours de la période chronique, les trichomonas se raréfient au fur et à mesure que la flore de Döderlein réapparait. Les leucocytes deviennent moins nombreux, les cellules épithéliales vaginales redeviennent normales. Les pyogènes persistent mais beaucoup moins abondants.

En fait la dynamique de la Trichomonase féminine reste mal connue car il y a interaction entre le parasite et son environnement (génital, biologique, hormonologique).

ZINSER, HAUSSMANN, BYKHOWSKY, GOUCHANSKY ont noté une diminution du nombre des flagelles dans la période précédant la menstruation.

Pour HEES, les trichomonas meurent au début de chaque menstruation, mais quelques-uns survivent et d'adaptent en proliférant dans des conditions nouvelles de milieu. Pour OBERST, PLASS et BOUSSAT, la réapparition des trichomonas dans les jours suivants la menstruation s'explique par la diminution de l'acidité.

A côté du Trichomonas Vaginalis, d'autres formes de Trichomonas ont été décrites dans l'espèce humaine : Trichomonas Tenax, Trichomonas buccalis, Trichomonas intestinalis, Trichomonas hominis. Mais Trichomonas

Vaginalis diffère de ces autres Trichomonas par ses dimensions, sa structure cytoplasmique, son appareil locomoteur, et il est actuellement admis qu'aucun lien n'existe entre ces différentes formes.

Nous terminerons ce rappel biologique par les différentes méthodes qui permettent de mettre en évidence le Trichomonas Vaginalis.

Le diagnostic fait appel à trois techniques de valeur très différente et que nous rapellerons :

I) Examen direct des secrétions à l'état frais :

- soit directement entre lame et lamelle.
- soit après dilution dans une goutte de sérum physiologique et examen au microscope à fond noir.

Cet examen a l'avantage de permettre un diagnostic immédiat et de traiter donc rapidement les malades, mais il exige un parasite mobile et est donc souvent négatif chez l'homme.

II) Examen après colorations :

Cette méthode est plus fidèle que l'examen direct et plus pratique. Elle a l'avantage de pouvoir différer l'examen et d'envoyer les frottis à un laboratoire spécialisé. Par contre elle nécessite un bon entrainement pour la lecture des lames pour reconnaitre des formes altérées.

Parmi toutes les méthodes de colorations, la plus utilisée est celle de May-Grünwald-Giemsa. Elle a l'avantage de pouvoir mettre éventuellement en évidence les Candida Albicans et même les germes pyogènes dont les gonocoques.

Par cette méthode, l'aspect du parasite est souvent polymorphe. Très rarement on observe une cellule de 10 à 20 microns à cytoplasme bleu, noyau excentré flanqué d'un blépharoplaste rouge d'où partent un axostyle rouge et des flagelles. Dans le cytoplasme, on peut trouver des granulations rouges ou violacées, se groupant autour du noyau.

En fait, dans la plupart des cas, on identifie une cellule à cytoplasme bleu avec un noyau allongé, petit et un blépharoplaste rouge vif.

Parfois le Trichomonas Vaginalis prend l'aspect d'un globule bleu, enserré par un polynucléaire.

Parmi les autres colorations, nous citerons :

- les colorations pour frottis cyto-hormonaux comme celle de Wurch et Isaac.
- la coloration de Papanicolaou.
- la coloration à l'aide d'une solution aqeuse de violet hexamethyle.

Mais elles sont plus complexes, ou moins précises, ne mettant pas en évidence les détails du parasite, et donc beaucoup moins utilisées que le May-Grünwald-Giemsa.

Une nouvelle méthode de coloration du Trichomonas Vaginalis par le nitrate d'argent, jusque là utilisée pour visualiser le treponème pâle, a été préconnisée par le Docteur FRANCESCHINI. Elle colore très bien les éléments du Trichomonas, mais la longueur de la préparation ne permet pas encore de la pratiquer couramment.

III) Examen grâce aux méthodes de cultures :

C'est la méthode la plus précise, mais a l'inconvénient de retarder de 2 à 3 jours le diagnostic ainsi que le traitement éventuel. Dans plus de 20 % des cas les cultures sont positives alors que les frottis colorés étaient négatifs.

Le parasite se développe abondamment sur bon milieu de culture et un simple examen entre lame et lamelle permet de trouver de très nombreux trichomonas mobiles.

De nombreux milieux de culture monophasiques et diphasiques ont été préconnisés. Nous ne ferons que les citer sans décrire en détail la composition de chacun.

Les éléments les plus favorables à un bon résultat sont le glucose ou maltose, le sérum, l'extrait de foie, l'acide ascorbique, la cystéine, les peptones et les antibiotiques.

- Le milieu de ROIRON-RATNER a l'avantage de donner une pousse très rapide des Trichomonas.
- Le milieu de SOREL.
- Le milieu de LASH (1948), très complexe et nécessitant des repiquages fréquents.
- Le milieu de FEINBERG et WHITTINGTON à base de foie liquide.
- Le milieu diphasique de l'Institut PASTEUR ou "N" de LAMY (1953) est très employé.
- Le C. P. L. M., milieu fabriqué en 1943 par JOHNSON et TRUSSEL est encore très utilisé de nos jours. C'est un milieu liquide à base de cysteine, peptone, extrait de foie et maltose.

- En 1947, SPRINCE et KUPFERBERG fabriquent un milieu appelé S T B à la trypticase, milieu plus ou moins modifié et simplifié plus tard et appelé S T S.

- Le milieu de INOKI et HAMADA.

- Le Trichomonas Vaginalis a été cultivé également par Madame ROIRON et P. GALISTIN sur la membrane chorio-allantoidienne de l'oeuf en incubation en 1963.

Quelle que soit la méthode utilisée, de nombreux auteurs pensent qu'il est utile de rechercher les trichomonas non seulement au niveau de l'urètre et du vagin, mais également à partir du culot de centrifugation urinaire.

En cas d'examen négatif chez la femme, on pourra refaire les recherches à différentes périodes du cycle, certains auteurs pensant que le parasite n'est visible que pendant une courte période de ce cycle.

Les examens par frottis colorés et cultures sont pratiquement indispensables chez l'homme pour affirmer le diagnostic, le Trichomonas Vaginalis n'étant retrouvé que très rarement à l'examen direct. En fait, en pratique, nous ne faisons que rarement ces examens, traitant souvent systématiquement l'homme lorsque le Trichomonas est retrouvé chez la partenaire.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT

Pendant longtemps, les seules thérapeutiques trichomonicides étaient des traitements locaux telles les instillations urétrales chez l'homme et les injections intra-vaginales chez la femme.

Ce n'est seulement que depuis 1959 que l'on a commencé à traiter la trichomonase uro-génitale par voie orale, avec l'apparition du Métronidazole, dérivé du nitro-imidazole. C'est actuellement le médicament le plus connu, et l'un des plus efficaces sur le Trichomonas Vaginalis. Il est prescrit per os à raison de deux comprimés par jour par cures de 10 jours, et associé généralement chez la femme à la forme locale intra-vaginale.

De très nombreux autres médicaments actuellement sont à notre disposition, soit sous forme locale, soit sous forme orale, parmi lesquels nous citerons les antibiotiques et particulièrement les cyclines qui n'ont en fait aucune action directe sur le Trichomonas Vaginalis. Parfois cependant elles ont une action en apparence paradoxale sur un parasite théoriquement insensible.

Tous ces traitements nécessitent souvent plusieurs cures successives de durée assez longue pour guérir définitivement la trichomonase uro-génitale. Nous préconisons de plus pendant la période du traitement l'interdiction des rapports, ce que les malades n'ont pas toujours la patience de faire.

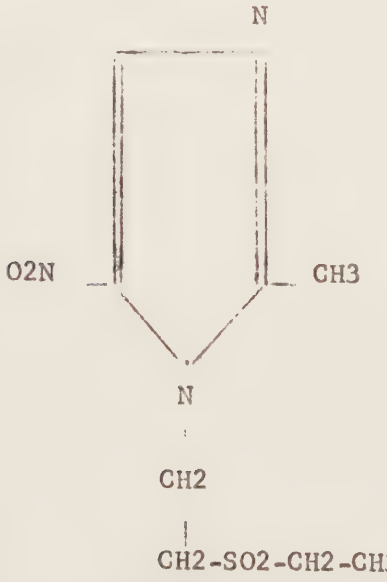
L'idéal serait donc de guérir très rapidement, ce que semble avoir apporté le Tinidazole que nous avons expérimenté et qui constitue un traitement minute de la trichomonase uro-génitale.

ETUDE DU TINIDAZOLE

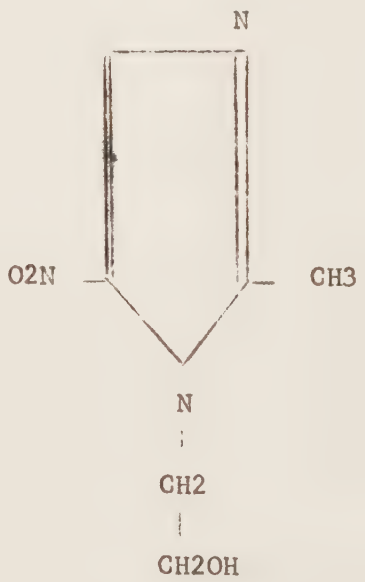
PHARMACOLOGIE

A) Constitution chimique

La formule du Tinidazole montre une parenté avec celle du Métronidazole. C'est un dérivé du Nitro-imidazole : le I (2 (ethyl-sulfonyl) ethyl) 2 methyl 5 nitro-imidazole.



TINIDAZOLE



METRONIDAZOLE

Nous comparerons donc les propriétés in vitro et in vivo du Tinidazole à celles du Metronidazole en ce qui concerne l'action anti-trichomonas.

B) Etude in vitro et in vivo

I) Etude in vitro de l'activité anti-trichomonasique

Elle a été effectuée sur le milieu IF comparativement à l'action du Metronidazole, sur 7 souches de Trichomonas Vaginalis par le Professeur Marcel BRUNAUD ;

Le milieu IF (extrait de viande, Nacl, peptone pancréatique, PO4 H2 NA, glucose, asparagine, extrait de foie, Bleu de Méthylène), permet une croissance très rapide des souches de Trichomonas à 37 °.

Le produit à tester est ajouté au milieu qui est ensemencé avec une culture de 48 heures en milieu de Magara, titrant environ 100 000 Trichomonas par ml. Après 24 heures à 37° C, on apprécie la culture par rapport à celle des tubes témoins ensemencés dans les mêmes conditions.

Résultats :

La vitalité des trichomonas a été considéré comme positive chaque fois que dans le champ microscopique se trouvaient un ou plusieurs parasites dont la membrane ondulante était encore dotée de mouvements.

Le Tinidazole exerce une très bonne action anti-trichomonas sur les 7 souches testées après 24 heures de contact.

L'activité du produit de référence, le Métronidazole, est légèrement supérieure sur 5 des 7 souches testées. Ces résultats sont réunis dans le tableau suivant :

SOUCHE	C. M. I. en mcg/ml	
	Tinidazole	Metronidazole
S2	0,625	0,312
S3O	1,25	0,625
S8O	1,25	0,625
S8	1,25	0,312
S8E	0,625	0,625
S3	1,25	0,312
Cat B	0,312	0,312

Activité trichomonicide du
Tinidazole et du Metronidazole.

Dans une autre étude, F. MILTEN, M. KREMER et P. DOLLENBACH ont testé la sensibilité in vitro au Tinidazole de Trichomonas Vaginalis en utilisant le milieu de culture préconisé par DIAMOND.

Ce milieu liquide est composé essentiellement de peptones, de sels minéraux, de sucre, d'agent réducteur. Il est ajusté à pH 6 pour Trichomonas Vaginalis. Après autoclavage, on y ajoute, aseptiquement 10 % de sérum de cheval stérile.

Pour tester la sensibilité du Trichomonas Vaginalis, ce milieu ne contient pas d'antibiotique.

Le milieu de Diamond est additionné de la concentration voulue en Tinidazole, il est stérilisé par filtration sur filtre millipore de 0,22 microns et conservé à + 4°C pendant une semaine à quinze jours maximum.

Méthode de test :

50 souches ont été repiquées sur milieu de Diamond additionné de Tinidazole aux concentrations suivantes : 5 µg/ml, 2, 5 µg/ml, 1 µg/ml avec un inoculum de 100 000 organismes par ml de milieu, comptés à la cellule de THOMA.

Après incubation, les caractères étudiés sont :

- la mobilité des Trichomonas et de leurs flagelles observés en lumière normale et en contraste de phase.

- la coloration des Trichomonas morts par le Bleu de Méthylène dilué.

- après 24 heures d'incubation, repiquage sur milieu neuf non additionné de Tinidazole pour 30 souches uniquement.

Pour chaque souche les auteurs ont observé 200 Trichomonas après 2 heures, 5 heures et 24 heures d'incubation dans chacun des tubes testés, c'est-à-dire aux 3 concentrations indiquées ci-dessus. Les 200 Trichomonas ont chaque fois été classés en 3 catégories : mobiles, immobiles non colorés, immobiles colorés.

Des tubes témoins ont été faits en parallèle. Ils ont montré une évolution normale de la culture. Les résultats sont les suivants :

1 - Pourcentage de souches présentant une disparition de la mobilité de tous les Trichomonas après 24 heures de test :

- à 5 µg et 2,5 µg/ml 100 % des souches sont immobiles.

- à 1 µg/ml 50 %des souches sont immobiles.

2 - Pourcentage des souches présentant une immobilité plus coloration au Bleu de Méthylène de 50 % au moins des trophozoites après 24 heures de test :

- à 5 µg/ml 92 % des souches sont colorables.
- à 2,5 µg/ml 56 % des souches sont colorables.
- à 1 µg/ml aucune souche n'est colorable.

Pour 30 souches un repiquage sur milieu non additionné de Tinidazole a été fait après 24 heures de test. Ces repiquages ont toujours été négatifs aux basses concentrations de Tinidazole (1 µg/ml). 3 souches sur les 50 ont montré une certaine résistance. Une de ces souches ne montrait aucun organisme coloré au Bleu de Méthylène à 5 µg/ml après 24 heures.

En conclusion les tests d'immobilisation sont positifs à 100 % après 24 heures et ceux de coloration également tous positifs à l'exception de 1 souche, aux concentrations de 5 µg/ml. En dessous de 2,5 µg/ml l'action du produit est variable.

II) Etude in vivo des propriétés anti-trichomonasiques du Tinidazole

---

1° Trichomonase expérimentale de la souris à Trichomonas Vaginalis

L'activité du Tinidazole sur la Trichomonase expérimentale de la souris a été comparée à celle du Métronidazole selon la technique de LINDH (1955) : inoculation des animaux par voie sous-cutanée et traitement quotidien par voie orale ou locale pendant 4 jours consécutifs.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau N° 1 et le tableau N°2.

Ils montrent que le Tinidazole a une très bonne activité anti-trichomonas chez la souris par voie locale et orale. Cette activité est comparable à celle du Métronidazole.

Cependant on constate que les lésions locales ont disparu dans le lot des souris traitées par le Tinidazole tandis qu'elles persistent en partie dans le lot traité par le Metronidazole.

Le tableau N°2 compare les résultats obtenus avec des doses de Tinidazole de 12, 5, 25 et 50 mg/kg/jour et de 12,5 et 25 mg/kg/jour pour le Metronidazole. En abaissant les doses de deux médicaments, le Tinidazole se montre plus actif que le Metronidazole.

2° Trichomonase expérimentale de la ratte :

Le Tinidazole et le Metronidazole ont été administrés aux animaux infestés :

a) soit par voie vaginale sous la forme de petits ovules cylindriques,

b) soit par voie orale sous forme de suspension introduite par voie oesophagienne.

Durée du traitement : 6 jours.

L'efficacité a été contrôlée 2 jours et 10 jours après arrêt du traitement, par examen microscopique du produit de lavage vaginal.

Un lot d'animaux témoins ne recevant aucun médicament permet de vérifier la persistance de l'infection vaginale.

Résultats : (voir tableau N°3)

Par voie orale à la dose de 50 mg/kg/jour, le Tinidazole est supérieur au Metronidazole dans les deux contrôles effectués 2 jours et 10 jours après la dernière administration.

Par voie vaginale, l'action du Tinidazole se montre également supérieure à celle du Metronidazole.

En conclusion :

L'étude in vitro et in vivo du Tinidazole montre une excellente activité anti-trichomonase comparable à celle observée par le Metronidazole.

TABLEAU N° 1

LOT	Voie d'administration	Dose x 4	Présence de lésions	Présence de Trichomonas	Pourcentage de Déparasitation
Témoin	-	-	10/10	10/10	0
TINIDAZOLE	Per os	100 mg/kg	2/10	0/10	100
		200 mg/kg	0/10	0/10	100
	In Situ	125 mcg/souris	3/10	0/10	100
		250 mcg/souris	1/10	0/10	100
METRONIDAZOLE	Per os	50 mg/kg	3/10	0/10	100
		100 mg/kg	3/10	0/10	100
	In Situ	125 mcg/souris	9/10	0/10	100
		250 mcg/souris	1/10	0/10	100

Activité trichomonicide du Tinidazole "in vivo".

TABLEAU N° 2

LOT	DOSE mg / kg	Voie d'administration	LESIONS *	% de déparasitation
TEMOIN	0	-	10/10	0
TINIDAZOLE	12,5	Per os	5/10	90
	25	Per os	4/10	100
	50	Per os	4/10	100
METRONIDAZOLE	12,5	Per os	8/10	30
	25	Per os	8/10	80

Etude comparative du Tinidazole et du Metronidazole chez la souris

* Nombre d'animaux présentant des lésions sur nombre d'animaux inoculés.

TABLEAU n° 3

LOT	MODE ADMIN.	DOSE X 6	CONTROLE EFFICACITE DU TRAITEMENT					
			2 jours après dernière dose			10 jours après dernière dose		
			+	±	−	+	±	−
TEMOIN	−	−	6	0	0	5	1	0
TINIDAZOLE	Per os	50 mg/kg	1	1	4	1	0	5
	Per os	100 mg/kg	0	0	6	0	0	6
	Vaginale	500 mcg / ratte	0	1	5	0	0	6
	Vaginale	1 mg / ratte	0	0	6	0	0	6
METRONIDAZOLE	Per os	50 mg/kg	1	3	2	2	0	4
	Vaginale	1 mg / ratte	0	1	5	0	0	6

Trichomonase expérimentale de la ratte

Résultats

C) Pharmacologie Générale

Le Docteur B. DELBARRE a plus spécialement étudié l'action pharmacologique de cette substance sur :

- le système nerveux central de la souris.
- les fonctions urinaires.
- le système gastro-intestinal.
- le système cardio-vasculaire respiratoire et musculaire du chien anesthésié.

Conclusions :

1) le Tinidazole n'a pas d'effet analgésique ni myorelaxant. Cependant, à la dose de 500 mg/kg per os comme le Metronidazole, il diminue la motilité de la souris et provoque une hypothermie.

Ces effets sont inférieurs à ceux observés avec le Metronidazole.

2) le Tinidazole n'entraine pas de modification de la diurèse chez le rat même à la dose de 2 grammes/kg per os.

3) le Tinidazole n'agit que modérément sur le système gastro-intestinal et ceci à la dose de 2 grammes/kg per os.

4) chez le chien, le Tinidazole ne provoque aucune modification du système cardio-vasculaire, respiratoire et neuro-musculaire, même à la dose de 40 mg/kg intra-veineuse.

D) Métabolisme

1) Absorption, concentrations sériques

Après administration orale, le Tinidazole est rapidement absorbé.

Les concentrations sériques, appréciables dès la première demi-heure, sont maximum entre la 2ème et la 3ème heure et peuvent être encore décelées à la 72ème heure.

La durée de demi-vie du Tinidazole est de 10 à 12 heures (double du Metronidazole).

Le Tinidazole a une grande liposolubilité, ce qui facilite sa pénétration intra-cellulaire.

Dans le sérum, le Tinidazole apparait en majeure partie sous sa forme initiale.

Les taux sanguins obtenus par l'absorption d'une dose orale unique de Tinidazole ont été comparés chez le chien et chez l'homme à ceux résultant de l'absorption de la même dose de Metronidazole :

chez le chien : une dose orale unique de 100 mg/kg de chacun des deux médicaments donne les taux sanguins suivants : voir tableau N°4

chez l'homme les deux produits ont été absorbés en une prise unique de 2 grammes. Les taux sériques sont donnés dans le tableau N°5.

Les concentrations montrent la supériorité du Tinidazole : les taux sériques sont nettement plus élevés à partir de la 2ème heure et encore décelables à la 72ème heure.

2) Elimination du Tinidazole

La principale voie d'excrétion du Tinidazole est la voie urinaire. Le Tinidazole s'y retrouve pour moitié sous forme initiale et sous forme métabolisée, l'une et l'autre également actives.

Chez le chien, l'excrétion urinaire du Tinidazole a été évaluée comparativement à celle du Metronidazole en prenant comme test l'activité des urines envers le Trichomonas.

Après absorption par voie orale d'une dose unique de 100 mg de chacun des deux médicaments, l'activité trichomonicide des urines a été recherchée sur des périodes de 12 heures.

L'expérience montre que la plus grande partie de la dose de Tinidazole administrée est éliminée au cours des 24 premières heures et que le coefficient d'excrétion du Tinidazole est plus important que celui du Metronidazole.

E) Mode d'action du Tinidazole

Les trichomonas traités par le Tinidazole apparaissent plus ronds 30 minutes après le début du contact.

Après une demi-heure environ, 10 % des trichomonas ont perdu leur motilité avec disparition des flagelles et de l'axostyle.

A la deuxième heure, quelques membranes cytoplasmiques commencent à se lyser avec désorganisation du cytoplasme lui-même.

A la sixième heure, presque tous les trichomonas apparaissent immobiles avec de considérables dégénérations cellulaires. Le noyau qui n'était pas complètement distinguable avant, apparait très clair et rond. Ces phénomènes sont accentués à la 24ème heure, moment auquel les Trichomonas Vaginalis sont réduits à des ombres.

TABLEAU N°4

Heures du Prélèvement après la prise	Taux sanguins en mcg/ml	
	TINIDAZOLE	METRONIDAZOLE
0,5	9	5
1	80	51
2	100	80
3	126	80
5	100	51
7	62	40
12	40	16
24	1,7	2,2

TABLEAU N° 5

TEMPS (en heures) après la prise	CONCENTRATIONS en mcg/ml	
	TINIDAZOLE	METRONIDAZOLE
0,5	23	35
1	41	40
2	51	39
4	46	38
6	42	32
24	19	5,7
48	4,2	0,9
72	1,3	non décelable

TOXICITE DU TINIDAZOLE

I) Toxicité aigue chez la souris et le rat

A) Etude chez la souris :

La toxicité a été étudiée chez des souris mâles de Souche CD "Charles River".

Une suspension de Tinidazole à 10 % a été administrée per os à la sonde oesophagienne.

Pour la voie intra-péritonéale, une suspension à 5 % a été utilisée.

Les résultats sont donnés dans le tableau N° 6. Ils montrent que :

La DL 50 chez la souris, après administration de Tinidazole per os, est supérieure à 3600 mg/kg. Après administration par voie intra-péritonéale, la DL 50 est supérieure à 2300 mg/kg.

Au cours de l'étude de la toxicité aigue chez la souris, différents symptômes ont été observés :

après administration per os du Tinidazole, ont été notés : ataxie, pâleur occasionnelle, bradypnée, dépression, frottements du museau avec les pattes antérieures et dans la litière, perte occasionnelle du réflexe de retournement, prostration occasionnelle, ptosis occasionnel, nausées occasionnelles, fouettements de queue occasionnels, clappements occasionnels, tremblements souvent soutenus.

Ces symptômes ont débuté une minute après l'administration du médicament ; ils ont duré 24 heures. Le moment de mortalité maximum est 4 heures après l'administration du traitement.

Après administration du Tinidazole par voie intra-péritonéale ont été notés :

ataxie, pâleur, bradypnée, dépression, frottements du museau avec les pattes antérieures et dans la litière, légère lacrymation occasionnelle, perte du réflexe de retournement, prostration, clappements occasionnels, fouettements de queue, tendance occasionnelle au ptosis, tremblements (deviennent soutenus en 10 à 30 minutes).

Ces symptômes ont débuté une minute après la prise du médicament, ont duré 72 heures.

Le moment de mortalité maximum a été noté 24 heures après l'administration du Tinidazole.

B) Toxicité aigue chez le rat :

Elle a été étudiée chez des rats mâles de Souche CD "Charles River" qui ont reçu une suspension de Tinidazole à 10 % soit par voie orale, soit par voie intra-péritonéale.

Les résultats rassemblés dans le tableau N° 7 montrent que la DL 50 est supérieure à 2000 mg/kg après administration per os et par voie intra-péritonéale.

Les symptômes observés chez le rat au cours de cette étude sont les suivants :

après la prise par voie orale du Tinidazole :

légère ataxie, légère dépression, frottements du museau avec les pattes antérieures, clappements occasionnels.

Ils sont apparus une minute après la prise du médicament, ont duré 72 heures.

On n'a pas noté de mortalité maximum.

<u>après l'administration par voie intra-péritonéale</u> :

ataxie, pâleur, bradypnée, dépression, frottements du museau avec les pattes antérieures et dans la litière, pilo-érection, prostration, clappements occasionnels, tendance au ptosis, tremblements (souvent soutenus à la dose de 2000 mg/kg), crampes abdominales occasionnelles.

Ces signes ont débuté 4 minutes après la prise du médicament ; ils ont duré 48 heures.

Il n'y a pas de moment de mortalité maximum.

<u>En conclusion</u>, par voie orale ou intra-péritonéale, le Tinidazole est non toxique dans une zone de posologie raisonnable (DL 50 supérieure à 2000 mg/kg) chez la souris et chez le rat.

TABLEAU N° 6

PRODUIT	Voie d'administration	Concentration	Dose mg/kg	MORTALITE nb animaux morts/nb animaux traités	DL 50
TINIDAZOLE	Per os	Suspension à 10 %	2600	0/10	> 3600
			2800	0/10	
			3000	1/10	
			3200	1/10	
			3600	3/10	
	Intrapéritonéale	Suspension à 5 %	1700	0/10	> 2300
			1900	0/10	
			2000	2/10	
			2100	1/10	
			2300	0/10	

Toxicité aigue chez la souris

TABLEAU N° 7

PRODUIT	Voie d'administration	Concentration	Dose mg/kg	MORTALITE : nb animaux morts/nb animaux traités	DL 50
TINIDAZOLE	Per os	Suspension à 10 %	1000	0/8	> 2000
			2000	0/8	
	Intrapéritonéale	Suspension à 10 %	1000	0/8	> 2000
			2000	0/8	

Toxicité aigue chez le rat

II) Toxicité subchronique chez le rat

La toxicité subchronique a été étudiée chez des rats mâles et femelles de Souche CFE sur une durée de 12 semaines.

Ces rats ont été répartis en 4 lots :

1er lot : témoins

2ème lot : a reçu 50 mg/kg/jour de Tinidazole

3ème lot : a reçu 200 mg/kg/jour de Tinidazole

4ème lot : a reçu 800 mg/kg/jour de Tinidazole

Le Tinidazole a été administré per os, mélangé à l'alimentation.

Ces rats ont été soumis à une surveillance :

- de leur poids
- de leur consommation alimentaire
- ophtalmoscopique (fond d'oeil, lampe à fente)
- de leur pression artérielle et de leur rythme cardiaque
- électrocardiographique
- hématologique (numération des hématies, des leucocytes, des réticulocytes, des plaquettes sanguines, du taux d'hémoglobine)
- biochimique : transaminases (SGOT, SGPT), phosphatase alcaline, urée glucose
- examen d'urines : couleur, volume, pH, protéines, substances réductrices, urobiline, recherche de pigments urinaires (urobilinogène, urobiline et porphobilinogène).
- clearance de la BSP.

A l'autopsie, un examen microscopique complet a été pratiqué avec pesée des organes suivants : coeur, foie, rate, encéphale, reins, poumons, gonades, surrénales. Un examen microscopique de 35 organes a été pratiqué. Des sections de foie et de reins ont été faites pour la recherche des lipides.

Résultats :

I) Action sur la croissance, la consommation alimentaire et la mortalité :

Aux doses de 50 mg/kg/jour et de 200 mg/kg/jour, les animaux traités se sont comportés sensiblement comme les animaux témoins.

A la dose de 800 mg/kg/jour, la vitesse de croissance des animaux traités est légèrement inférieure à celle des animaux témoins, mais leur consommation alimentaire reste normale.

L'absorption de Tinidazole n'a entrainé aucun cas de mortalité.

2) Symptomatologie :

A la dose de 800 mg/kg/jour, il a été noté une dégradation de l'état général à partir de la 6ème semaine.

Aux doses de 50 mg/kg/jour, aucun symptôme anormal n'a été noté pendant toute la durée de l'expérience. Aucune lésion n'a été observée à l'examen microscopique.

3) Exploration cardio-vasculaire :

Aucune modification de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'électrocardiogramme n'ont été observés.

4) Examen hématologique :

Ces examens ont montré quelques différences entre les animaux témoins et les animaux traités, mais aucune modification proportionnelle à la dose n'a été observée.

5) Etude biochimique :

a) Dans le sang :

La glycémie est légèrement abaissée aux doses de 200 mg/kg/jour et de 800 mg/kg/jour.

L'urée sanguine est légèrement élevée à la dose de 800 mg/kg/jour.

Les taux de SGOT aux doses de 200 et 800 mg/kg/jour et de la phosphatase alcaline (chez les femelles à toutes doses) sont inférieurs à ceux observés chez les sujets témoins.

b) Dans les urines :

Tous les examens pratiqués ont été normaux. Aucun composé en relation avec les porphyrines n'a été détecté.

Après administrations répétées, le Tinidazole n'induit pas de porphyrinurie chez le rat.

c) Clearance de la BSP :

Aucun changement significatif n'a été noté.

d) Pathologie :

On a constaté une augmentation du poids du foie chez les rats mâles traités.

Le poids du foie chez les femelles traitées est inférieur à la normale dans les trois lots ayant reçu du Tinidazole.

Le poids des reins des animaux traités est également augmenté.

e) Anatomo-Pathologie :

Les observations microscopiques concernent essentiellement des abcès ou des hépatisations lobaires au niveau des poumons.

f) Histo-Pathologie :

Des lésions microscopiques du foie ont été observées chez les femelles ayant reçu 800 mg/kg/jour de Tinidazole : il s'agissait de lésions des lobules hépatiques qui renfermaient de grands nombres de petites cellules parenchymateuses dans les régions péri-lobulaires, avec une augmentation apparente du nombre des cellules binuclées et de la turgescence des cellules lobulaires.

On a noté en outre une déplétion complète de glycogène sur des coupes de foie de rates traitées à 800 mg/kg/jour (en rapport avec la diminution du poids du foie chez les femelles traitées par le Tinidazole).

Les lipides sont inférieurs chez les femelles de tous les lots, comparés à ceux des mâles.

En conclusion :

Aucun symptôme grave n'a été observé.

Aucun rat n'est mort des effets du produit.

Les modifications hématologiques et biochimiques sont légères et aucune porphyrinurie n'a été induite par l'administration de Tinidazole.

Seules diverses anomalies de structure au niveau des lobules hépatiques ont été notées, dont l'explication demeure encore obscure.

III) Toxicité subchronique chez le chien

La toxicité subchronique chez le chien a été étudiée sur des chiens beagle mâles et femelles sur une durée de 12 semaines. Ces chiens ont été répartis en 4 lots :

1er lot : témoins

2ème lot : a reçu 50 mg/kg/jour de Tinidazole en une administration

3ème lot : a reçu 150 mg/kg/jour de Tinidazole

4ème lot : a reçu 450 mg/kg/jour de Tinidazole en deux prises dans la même journée.

Dans chaque lot, la moitié était des mâles, l'autre moitié des femelles.

Le Tinidazole a été administré 5 jours par semaine.

Ces chiens ont été soumis à une surveillance :

- de leur poids
- ophtalmoscopique
- du rythme cardiaque et de l'électrocardiogramme
- hématologique
- biochimique : transaminases, phosphatase alcaline, urée, glucose, sodium, potassium, chlorures, CO_2, déshydrogénase lactique, déshydrogénase iso-citrique
- de la clearance de la BSP
- des urines
- un examen microscopique a été pratiqué après autopsie avec pesée des organes suivants : coeur, foie, reins, surrénales, encéphale, gonades.

un examen microscopique des organes et tissus a été pratiqué.

Des coupes de foie et de reins ont été faites pour la recherche des lipides.

Résultats

1) Action sur la croissance :

Il n'existe que de très faibles différences entre les différents lots d'animaux.

On n'a signalé aucun cas de mortalité.

2) Symptomatologie :

Aucun signe anormal n'a été observé.

L'examen ophtalmoscopique de tous les animaux était normal.

3) Examen cardio-vasculaire :

Le rythme cardiaque et l'E.C.G. étaient normaux.

4) Examen hématologique :

Il a été dans les limites de la normale pour tous les animaux.

5) Etude biochimique :

a) dans le sang :

L'étude a montré :

- une augmentation de la phosphatase alcaline pour les chiens ayant reçu 150 mg/kg/jour et 450 mg/kg/jour de Tinidazole.
- une diminution de CO2 chez les chiens ayant reçu 450 mg/kg/jour de Tinidazole.
- un niveau abaissé de la déshydrogénase iso-citrique chez les chiens ayant reçu 150 mg/kg/jour de Tinidazole.

b) dans les urines :

Aucune différence n'a été notée entre les animaux témoins et les animaux traités.

c) clearance de la BSP :

Aucune modification n'a été rapportée.

6) Pathologie :

Les poids du foie et des reins est légèrement plus élevé

chez les chiens ayant reçu du Tinidazole à la dose de 450 mg/kg/jour.

7) Anatomo-Pathologie :

Aucune lésion en rapport avec le médicament n'a été observée.

8) Histo-Pathologie :

Des lésions microscopiques de type varié ont été décrites mais elles sont sans rapport avec d'administration de Tinidazole.

En conclusion :

Aucun effet secondaire n'a été observé chez les chiens traités par des doses de 50, 150, 450 mg/kg/jour de Tinidazole.

Les modifications hématologiques et biochimiques ont été faibles, si ce n'est une augmentation de la phosphatase alcaline en relation avec l'administration de Tinidazole, peu nette à la dose de 150 mg/kg, plus nette à la dose de 450 mg/kg.

IV) Recherche de la porphyrinurie chez le lapin :

Le Tinidazole renfermant dans sa molécule un groupement éthyl-sulfone qui pourrait provoquer une porphyrie aigue identique à celle provoquée par les éthyl-sulfones sédatives telles la Sulfonalone et le Trionalone, une étude comparative a été faite avec le Tinidazole, le Metronidazole, le Trionalone et l'Apronalide.

Quatre groupes de lapins New Zealand Albinos ont reçu par intubation gastrique le Tinidazole, le Metronidazole ou le Trionalone à raison de 500 mg/kg/jour ou l'Apronalide à raison de 200 mg/kg:jour, pendant 12 jours.

Après 12 jours de traitement, les lapins ont été autopsiés.

Le foie, les reins, les os longs, le tractus gastro-intestinal ont été examinés à la lumière ultra-violette à la recherche d'une fluorescence.

Résultats :

Les lapins traités par l'Apronalide et le Trionalone ont montré une fluorescence U.V. rouge brillante de la vésicule biliaire et du tractus gastro-intestinal correspondant certainement à une porphyrie.

Chez les lapins traités au Tinidazole et au Metronidazole, aucune fluorescence n'a été notée. On a observé cependant chez ces animaux la présence d'urines foncées, cette coloration étant vraisemblablement due à un métabolite.

Cette coloration foncée de l'urine a été retrouvée également chez l'homme traité par le Metronidazole.

Le Tinidazole ne semble donc pas induire de porphyrie.

TERATOGENESE

L'administration de Tinidazole à la lapine gestante aux doses de 15, 45 et 135 mg/kg, à la souris gestante aux doses de 125, 500 ou 2500 mg/kg/jour, à la rate gestante aux doses de 100 et 300 mg/kg/jour pendant la période couvrant l'organogénèse n'entraine aucune toxicité maternelle et n'a aucun effet embryotoxique ni tératogène.

Cependant dans certains cas chez la lapine gestante, l'administration de Tinidazole à la dose de 135 mg/kg a provoqué d'importants troubles digestifs à type d'entérite aigue, pouvant aboutir à la mort. A cette même dose, une certaine mortalité embryonnaire tardive est apparue. Ces phénomènes sont la conséquence d'un déséquilibre de la flore digestive modifiée par le produit, particulier à cette espèce.

Certains composés nitrés (dérivés du nitro-furanne et du dinitropyrrole) présentant une parenté chimique avec le Tinidazole, et ayant dans certaines circonstances un effet toxique sur la spermatogénèse, une recherche des effets du Tinidazole sur la fertilité mâle et femelle chez le rat a été faite.

Cette étude montre que le Tinidazole, administré aux doses de 100 ou 300 mg/kg/jour avant l'accouplement, n'a aucun effet sur la fertilité mâle ni femelle.

EXPERIMENTATION

RESULTATS THERAPEUTIQUES

A) Protocole d'expérimentation :

1) Moyens de diagnostic :

Le prélèvement de la secrétion urétrale et des pertes vaginales est fait à l'aide d'un écouvillon stérile. Ce prélèvement est étalé sur lame dans une goutte de sérum phisiologique, recouvert d'une lamelle et examiné au microscope à fond noir.

2) Critère du diagnostic :

Dans tous les cas, c'est la présence de trichomonas à l'examen au microscope à fond noir.

3) Contrôle de guérison :

C'est d'une part la disparition des signes cliniques de trichomonase uro-génitale après traitement, d'autre part la disparition des parasites à l'examen direct des secrétions au microscope à fond noir.

Les trichomonas ont été recherchés au premier examen, lorsque celui-ci a été possible, 24 heures après, pour tous les cas entre le deuxième et le huitième jour, pour de nombreux cas un mois après et pour quelques cas trois à six mois après.

Dans tous les cas nous avons dans la mesure du possible traité conjointement le partenaire.

B) Expérimentation :

Nous avons examiné des femmes qui consultaient toutes pour des leucorrhées avec prurit vulvaire, accompagnées parfois de dyspareunie, remontant pour certaines à plusieurs mois, et des hommes qui consultaient pour un écoulement urétral avec brûlures mictionnelles dans la plupart des cas.

Presque tous ces sujets avaient essayé divers traitements antibiotiques sans succès ; quelques uns avaient été traités par le Metronidazole mais avaient récidivé.

Les examens habituels ont révélé la présence de trichomonas isolés ou associés à des germes banaux ou à un gonocoque.

Les malades ayant également du gonocoque dans les prélèvements ont subi un traitement préalable par le Thiophénicol ou l'Eusaprim.

Nous avons expérimenter le Tinidazole selon quatre protocoles :

I) Protocole 1 :

Les sujets ont reçu 14 comprimés à 150 mg de Tinidazole à raison de 2 comprimés par jour pendant 7 jours.

20 malades ont été traités, toutes du sexe feminin, dont l'âge s'échelonnait de 20 à 39 ans.

16 seulement ont été suivies, subissant plusieurs contrôles après l'arrêt du traitement, avec un recul de :

8 mois dans un cas

5 mois dans un cas

4 mois dans un cas

2 mois dans un cas

1 mois dans 8 cas

18 jours dans un cas

15 jours dans 3 cas

Dans 4 cas, les patientes ne sont revenues qu'au premier contrôle, c'est à dire 7 jours après le début du traitement.

Résultats thérapeutiques :

1) Disparition des trichomonas au microscope à fond noir

Dans 1 cas au 4ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 7 cas au 8ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 9ème jour après le début du traitement

Dans 5 cas au 10ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 11ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 14ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 18ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 20ème jour après le début du traitement

Dans aucun des cas, l'examen parasitologique n'a décelé de trichomonas aux contrôles ultérieurs.

2) Disparition des symptômes :

Dans 4 cas au 4ème jour après le début du traitement

Dans 8 cas au 8ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 9ème jour après le début du traitement

Dans 3 cas au 10ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 11ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 13ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 15ème jour après le début du traitement

Dans aucun de ces 20 cas nous n'avons noté d'effets secondaires.

II) Protocole 2 :

Le malade a reçu 14 comprimés à 150 mg de Tinidazole en 2 prises de 7 comprimés, à 3 heures d'intervalle.

21 malades ont été traités dont 17 du sexe féminin et 4 du sexe masculin.

Leur âge s'échelonnait de 19 à 29 ans chez les femmes et de 18 à 31 ans chez les hommes.

18 malades ont été suivis avec un recul de :

15 jours dans 1 cas

1 mois dans 6 cas

5 semaines dans 2 cas

2 mois dans 5 cas

3 mois dans 1 cas

4 mois dans 1 cas

7 mois dans 2 cas

3 malades n'ont subi qu'un seul contrôle au 7ème jour.

Résultats thérapeutiques :

1) Disparition des trichomonas au microscope à fond noir :

Dans 1 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 17 cas au 7ème jour après le début du traitement

Dans 3 cas au 10ème jour après le début du traitement

Les contrôles ultérieurs ont été négatifs.

2) Disparition des symptômes :

Dans 7 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 3 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 4 cas au 4ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 5ème jour après le début du traitement

Dans 5 cas au 7ème jour après le début du traitement

III) Protocole 3 :

Le malade a reçu 14 comprimés à 150 mg de Tinidazole en une prise unique, en présence du médecin.

9 malades ont été traités dont 7 du sexe féminin et 2 du sexe masculin.

Leur âge s'échelonnait de 17 à 30 ans chez les femmes et de 22 à 32 ans chez les hommes.

8 malades seulement ont été suivis avec un recul de :

15 jours dans 1 cas

1 mois dans 3 cas

5 semaines dans 1 cas

2 mois dans 2 cas

3 mois dans 1 cas

Le neuvième malade n'a subi qu'un seul contrôle au 7ème jour après le début du traitement.

Résultats thérapeutiques :

1) Disparition des trichomonas au microscope à fond noir :

Dans 1 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 4 cas au 7ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 8ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 14ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 20ème jour après le début du traitement

Les contrôles ultérieurs ont été également négatifs.

2) Disparition des symptômes :

Dans 4 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 4ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 7ème jour après le début du traitement

Aucun effet secondaire n'a été signalé par les malades.

IV) Protocole 4 :

Le malade a reçu 4 comprimés dosés à 500 mg de Tinidazole en une prise unique en présence du médecin.

31 malades ont été traités dont 29 du sexe féminin et 2 du sexe masculin.

Leur âge s'échelonnait de 19 à 40 ans chez les femmes et de 23 à 25 ans chez les hommes.

29 malades ont été suivis avec un recul de :

2 semaines dans 2 cas

3 semaines dans 1 cas

1 mois dans 3 cas

6 semaines dans 5 cas

7 semaines dans 4 cas

2 mois dans 6 cas

3 mois dans 2 cas

4 mois dans 1 cas

5 mois dans 4 cas

12 mois dans 1 cas

Résultats thérapeutiques :

1) Disparition des trichomonas au microscope à fond noir :

Dans 3 cas au 1er jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 3 cas au 5ème jour après le début du traitement

Dans 6 cas au 6ème jour après le début du traitement

Dans 12 cas au 7ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 10ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 13ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 16ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 17ème jour après le début du traitement

2) Disparition des symptômes :

Dans 2 cas au 1er jour après le début du traitement

Dans 4 cas au 2ème jour après le début du traitement

Dans 10 cas au 3ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 4ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 5ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 6ème jour après le début du traitement

Dans 5 cas au 7ème jour après le début du traitement

Dans 2 cas au 8ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 10ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 12ème jour après le début du traitement

Dans 1 cas au 20ème jour après le début du traitement

Au total plus de cent malades ont été traités par le Tinidazole. 81 malades ont subi plusieurs contrôles après le début du traitement.

Nous n'avons observé aucun échec, soit 100 % de guérison avec disparition très précoce des trichomonas au microscope à fond

noir (dès le 2ème jour) et disparition très rapide (en moyenne de 4 à 7 jours) des symptômes.

V) Tolérance :

En général la tolérance fut excellente, quelques incidents mineurs furent notés sous forme de troubles fonctionnels :

Protocole 1 :

Aucun effet secondaire ne nous a été signalé par les malades traités. La tolérance fut donc très bonne.

Protocole 2 :

- Céphalées : 1 cas : survenues 24 heures après la prise.
- Goût amer : 10 cas : survenu de 3 à 24 heures après la prise et n'ayant duré que quelques heures.
- Nausées : 2 cas : survenues de 4 à 24 heures après la prise.

Protocole 3 :

- Goût amer : 7 cas : survenu de 3 à 8 heures après la prise et n'ayant duré que quelques heures.
- Gêne abdominale : 1 cas.

Protocole 4 :

- Goût amer : 4 cas : apparu de 3 à 12 heures après la prise.
- Vertiges : 1 cas : survenus 3 heures après la prise.
- Accélération du transit intestinal : 1 cas.

En conclusion, la tolérance fut généralement très bonne : sur 81 malades suivis 60 n'ont signalé aucun effet secondaire. Dans les autres cas nous retenons surtout la survenue d'un goût amer

dans les heures suivant la prise, mais le plus souvent très peu marqué. De plus les malades l'ont ressenti beaucoup plus lorsque nous les avions prévenus.

CONCLUSION

La trichomonase uro-génitale est devenue un problème quotidien pour les généralistes, les gynécologues, les urologues et les vénérologues.

Outre les problèmes de diagnostic qu'elle pose en particulier chez l'homme, la maladie soulève des problèmes épidémiologiques, sociaux et familiaux que les médecins doivent connaître et mettre en pratique pour assurer véritablement leur rôle de médecin et non pas seulement de technicien de la médecine.

Mais ce rôle de technicien nous est considérablement facilité depuis la découverte de cette nouvelle molécule, le Tinidazole, dont l'efficacité, la tolérance, et la rapidité d'action sont tout à fait remarquables.

La mise à notre disposition d'un médicament aussi actif nous permet de rompre les chaînes de contamination et de traiter rapidement sans créer de conflits dans les familles.

BIBLIOGRAPHIE

1. - AINAKHU, VINCENT E.

Trichomona vaginatis treated with one dose of Tinidazole. A preliminary report.
Jour. of Medical and pharmaceutical Mktng.
I (8/9) : 4 - 6, 1973.

2. - ALBANO V.

Clinical report on the use of Tinidazole in the therapy of vaginal trichomoniasis.
Palerme, obstetrical and gynecological departement.

3. - BANDTLOW K. and FRICK J.

The treatment of Trichomoniasis in men.
Proceedings of the 7th. international congress of Chemotherapy, PRAGUE, Czechoslovakia, August 1974.

4. - BARRIER J., GRALL F.

Vaginites et bartholinites.
Encycl. med. chir. Gyneco. 379 A 10 4-1971.

5. - BEDOYA Jose-Maria

Clinical trial with oral Tinidazole, a new trichomonicidal agent.
Eighth International congress of chemotherapy,
Athens, Sept. 8-14, 1973.

6. - BEDOYA J.M.

Short treatment for human urogenital trichomoniasis with Tinidazole : a preliminary report.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 165-168, 1974.

7. - BEDOYA J.M.

Contamination et causes de récidives dans la trichomonase humaine.
Les infestations à Trichomonas. Masson et Cie
Paris 1957, 146-150.

8. - CATIZONE F. et BIANCHI L.

Controlled clinical experiments with a new drug active on Trichomonas Vaginalis.
Gazz. Int. Med. Chir. 75 (17) : 1313-1320, 1970.

9. - CATTERALL R.D.

Trichomonal infections of the genital tract.
Medical clinics of North America. Vol 56
September 1972.

10. - CHAPPAZ G., CHATELLIER X.

Vaginites à trichomonas
Paris, Doin et Cie 1951.

11. - CHAPPAZ G.

Acquisitions récentes sur la trichomonase.
GAZ. Medic. France 26, VII, 1291-1300,
1958.

12. - COMPARATO M.R. et BAVA A.B.

Trichomonas vaginitis. A double blind statistical evaluation of two drugs : Tinidazole and Nifuratel
Semana Medica 141 : 89, 1972.

13. - CZONKA G.W.

Trichomonal vaginitis treated with one dose of Metronidazole.
Brit. J. Vener. Dis. 47 : 456, 1971.

14. - DAELS J., JANSSENS D., STROOBANTS W.

Trichomonas vaginitis. Modern therapeutic approach.
Tijdschr. voor Geneeskunde 15 : 747-756,
1970.

15. - DELLENBACH P. et MULLER P.

Single dose therapy of urogenital trichomoniasis with 2 grams Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 142-146, 1974.

16. - DELLENBACH P.

Diagnostic et traitement des leucorrhées.
Journ. Med. Strasbourg 1972. 3, 10 : 713-718.

17. - DIWALD J.

Treatment of trichomoniasis in women with Tinidazole.
Wiener Med. Wochenschrift 121 (24) : 492-494,
1971.

18. - DUBOIS P., LAMBOTTE R., PLOMTEUX G.

Therapeutic clinical trials with Fasigyn in vaginal trichomoniasis.
Rev. Medicale de Liège. 25 (18) : 586-590,
1970.

19. - FIORINO S. et FERRARO G.

A new drug, Tinidazole, in the treatment of vaginal trichomoniasis.
Antibiotica 9 : 58-71, 1971.

20. - FORGAN R.

History of the treatment of trichomoniasis.
Brit. J. Vener. Dis. (1972) 48, 522.

21. - FRANCESCHINI Ph.

Nouvelle méthode de coloration du trichomonas.
La Presse Médicale, 27 Février 1971, 79, N° II.

22. - FRANCESCHINI Ph.

Traitement des maladies vénériennes en 1973.
Revue de Médecine, N° 18, 30 Avril 1973.

23. - FRICK J. et DECRISTOFORO A.

On the treatment of trichomoniasis in men.
Therapie Woche 21 : 472, 1971.

24. - GIORDANO C. et al.

Treatment of vaginal trichomoniasis with Tinidazole in single dose.
Accepted for publication : "A Folha Medica" R. Janeiro.

25. - GOSSELIN O. et al.

Critères de guérison des affections à trichomonas chez la femme et résultats cliniques de quelques essais thérapeutiques.
Gynéc. et Obstr. 60 : 141-149, 1961.

26. - GRANETZNY M.D.

Tinidazole and Metronidazole in trichomonal vaginatis.
Bimonthly Medical Report. May/June 1972.

27. - HOCHE J.P.

La trichomonase uro-génitale, une maladie vénérienne.
Paris. Thèse 1973.

28. - HOWES H.L. Jr, LYNCH J.E., KIVLIN J.L.

Tinidazole, a new antiproto oal agent effect on trichomonas and other protozoa.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy pp. 261-266, 1969.

29. - INZA R. et al.

Comparative study between Nimorazol and a new derivative : Tinidazole.
Accepted for publication : "Rev. Arg. Ginec. Obst.".

30. - JIROVEC O.

Conception dynamique de l'infection causée par Trichomonas Vaginalis et principe de la chimiothérapie de la trichomonase.
Les infestations à trichomonas. Masson et Cie, Paris 1957, 328-333.

31. - KREMER M., MILTEN F. et DELLENBACH P.

Etude de la sensibilité in vitro au CP 12.574 de 50 souches de Trichomonas Vaginalis.
REV. Fr. de gynécologie 67-11 : 655-657 1972.

32. - LAHON H. F. J.

Results obtained with Fasigyn, a new trichomonicidal drug.
Abstr. of Pres. at VII Int. congress of chemotherapy, Prague, 1971.

33. - LAMAN A., GRAY M.D., MALCOLM L., BARNES M.D.

Vaginatis in women, diagnosis and treatment.
Am. J. Obst. and Gynec. : May I, 1965.

34. - LAM-SALINAS P.

Tinidazole in the treatment of vaginal trichomoniasis.
Rev. Clinica Espanola 123 (2) : 173-176, 1971.

35. - LAPIERRE J.

Formes de résistance du Trichomonas Vaginalis.
Les infestations à Trichomonas. Masson et Cie, Paris 1957, 271-276.

36. - LIECHTI R.

The treatment of trichomonal vaginatis with Fasigyn by mouth.
Schweiz Gynak, Geburtsh. 2-229, 1971.

37. - LIEVAUX A.

Diagnostic et traitement des leucorrhées.
La Clinique. Tome LVI N° 560, Juin 1961.

38. - LISS R.

Ultrastructural studies of trichomonas Vaginalis treated with a substituted 5 Nitro-imidazole (Tinidazole). Presentation to the first Latin American Congress of electronic microscopy. Venezuela, May 1972.

39. - MILEK E., NEDELKOVA E.

Single dose therapy with Tinidazole in trichomoniasis. Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 169-177, 1974.

40. - MILLER M.W., et al.

Alkylation of 2 Methyl-5 Nitro-imidazole. Some potent antiprotozoal agent. Jour. Medicinal Chemistry 13 (5) : 849-852, 1970.

41. - MILLER M.W., HOWES H.L., ENGLISH A.R.

Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. Antimicrobial Agents and chemotherapy. 257-260, 1969.

42. - MILTGEN F., KREMER M. et DELLENBACH P.

Isolement et étude de la sensibilité in vitro au CP 12. 574 de Trichomonas Vaginalis. Journ. Medecine de Strasbourg, 1971. 2-11 pp 993-995.

43. - MONRO A.M.

Blood levels of chemotherapeutic drugs and the pharmacokinetics of Tinidazole and Metronidazole. Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 130-137, 1974.

44. - MULLER H.

Leucorrhées. La clinique. Tome LIV N° 538, Septembre 1959.

45. - NICOLI R.M., PLASSE G., GAZANO Fr.

Les étapes de la trichomonase urogénitale féminine. Concours médical. 7. VI, 1969, 21-23.

46. - OTTURI J.E. et CEBOLLERO-ABIZANDA L.M.

Tinidazole, a new antitrichomonal agent. Rev. Argentina de Gineccologia y obstetricia. IV (4) : 235, 1973.

47. - PLOTHO B. et KOLBL H.

The treatment of trichomoniasis urogenitalis with Tinidazole, a new trichomonacide substance.
Wiener Med. Wochenschrift 121 (40) : 707-709. 1971.

48. - POTINAM S. et al.

Single dose treatment of trichomonal vaginitis with Tinidazole.
4 ème séminaire de Médecine Tropicale. Seoul. 29 Mai - 2 Juin 1973.

49. - QUARTARARO P. et FIORINO S.

Treatment of vaginal trichomoniasis with a single dose of Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 153-157. 1974.

50. - RIAZA F. et al.

Preliminary clinical trial with a new trichomonicidal agent : Tinidazole.
Toko-Ginecologia Practica. 31 (507) : 351-356. 1972.

51. - RODRIGUEZ-RIOS E. et BECKER E.

Fasigyn (Tinidazole) in the treatment of trichomoniasis.
Semana Med. 140 : 183, 1972.

52. - ROIRON-RATNER V.

Etude comparative des différents milieux de culture du trichomonas.
Les infestations à trichomonas. Masson et Cie. Paris 1957. 244-252.

53. - de ROM R. et DEMOL R.

Différentes méthodes de diagnostic de la trichomonase vaginale.
Les infestations à trichomonas. Masson et Cie. Paris 1957. 86-89.

54. - ROSEMANN G. W. E., et VAUGHAN J.

Treatment of trichomoniasis in the female with a single dose of Tinidazole.
S. A. Medical Journ. 47 : 1222-1224, 1973.

55. - ROUGIER.

Trichomonas et trichomonase.
AL/jv. 19/10/7.

56. - SAVOIA D., MARTINETTO P., PUGLIESE A.

On Tinidazole's activity on Trichomonas Vaginalis in vitro.
Gior. Batt. Vir. IMM. 65 : 32-38, 1972.

57. - SCHELLEN, TON M.C.M. et MEINHARDT G.

Treatment of trichomoniasis with a single oral dose of Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 158-164, 1974.

58. - SCHMOR J.

Single dose treatment with Tinidazole : a progress in the therapy of trichomoniasis.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 138-141, 1974.

59. - SIBOULET A.

Syndromes uro-génitaux à Trichomonas Vaginalis.
Enc. Med. Chir. Maladies infectieuses. 8084 (20, 1959).

60. - SIBOULET A.

Aspect actuel des infestations uro-génitales à Trichomonas Vaginalis.
Feuillets médicaux, N° 166, Avril 1971.

61. - SIBOULET A.

Recherche d'une infection et son identification.
Enc. Med. Chir. Gyneco. 73 A 10. 2, 1965.

62. - SIBOULET A.

Trichomonases uro-génitales.
Concours Médical. Avril 24, 1971, p 3125.

63. - SWARZ H.

International experience with a new single 2 gram dose of Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 181-187, 1974.

64. - TAYLOR J.A., Jr, JOSEPH R., MIGLIARDI and SCHACH vonWITTENAU M.

Tinidazole and Metronidazole. Pharmacokinetics in man and mouse.
Antimicrobial Agents and chemotherapy. pp. 267-270, 1969.

65. - THAVABALAN P.B. and ORIEL J.D.

Single dose treatment of vaginal trichomoniasis with Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 178-180, 1974.

66. - THEERMANN P.

Tinidazole therapy in trichomonal urethritis and prostatitis.
Therapiewoche 23 : 4157-4158, 1973.

67. - VARHEGYI M. Th.

Results of a field study with the trichomnacide Simplotan.
Therapiewoche 23 (9) : 723, 1973.

68. - WALLIN J. and FORSGREN A.

Tinidazole, a new preparation for trichomonas infections.
Evaluation of treatment with a single oral dose.
Brit. Jour. of Veneral diseases 50 : 148-150, 1974.

69. - WEIDENBACH A. and LEIX H.

Treatment of trichomonal vaginitis with a single dose of Tinidazole.
Curr. Med. Res. Opin. 2 (3) : 147-152, 1974.

70. - WELLING P.G. and MONRO A.M.

The pharmacokinetics of Metronidazole and Tinidazole in man.
Arzneimittel-Forschung Drug Research 22 : 2128-2132, 1972.

71. - WOOD B.A., RYCROFT D. and MONRO A.M.

The metabolism of Tinidazole in the rat and the dog.
Research division, Pfizer Ltd, Mai 1973.

72. - WOODCOCK K.R.

Treatment of trichomonal vaginitis with a single oral dose of Metronidazole.
Brit. JOUR. Veneral DIS. 1972. 48, 65.

73. - WOODCOCK K.R.

Two-day treatment with Metronidazole in vaginal trichomoniasis.
Brit. Jour. Vener. Dis. 1972. 48, 383.